

Avertissement: Notes prises au vol. Erreurs possibles. Prudence.

Mardi 2 août 2011

Hôpital cantonal de Genève

1) Amiodarone et dysthyroïdies

2) Hyperthyroïdies et fractures

Dr P. Meyer

De retour de vacances, j'ai été écouter le colloque sur l'amiodarone (http://www.medhyg.ch/mh/plateforme_medicale/applications_medicales/colloques_hug) le sujet m'intéressait. J'ai trouvé que c'était une bonne cuvée et je vous le fais partager.

1) Amiodarone et dysthyroïdie

Les endocrinologues n'aiment pas l'amiodarone, car elle contient deux atomes d'iode... (pour rappel la T4 en contient 4 et la T3 en contient 3) et lorsque quelqu'un est sous traitement d'amiodarone il reçoit 100 fois la dose journalière d'iode recommandée. De plus la $\frac{1}{2}$ vie est longue et le volume de distribution très grand. C'est à dire qu'il y en a partout et pour un moment... même si on arrête...

Lorsque la cellule thyroïdienne est soumise à un excès d'iode (comme par exemple lors d'un CT injecté, d'une coronarographie ou d'un traitement par l'amiodarone) il s'ensuit des mécanismes de régulation qui tendent d'une part à limiter l'entrée du iodure (I^-) dans la cellule et d'autre part l'hydrolyse de la thyroglobuline préluce au relâchement des hormones thyroïdiennes est bloquée.

C'est ce qu'on appelle l'effet Wolff-Chaikoff, et c'est ce que l'on observe dans la 1^{ère} semaine de prise d'amiodarone, soit une T4 et une T3 abaissées et une TSH augmentée.

Au cours des premiers 3 mois, la conversion de T4 en T3 est ralentie aussi bien en périphérie qu'au niveau de l'hypophyse, et la dégradation hépatique de la T4 est ralentie. La constellation change légèrement, c'est à dire que la T4 et la TSH sont plutôt élevés et la T3 est plutôt basse.

Puis à partir de 3 mois la TSH se normalise et tout rentre à peu près dans la norme. Ça c'est pour tout le monde quand tout se passe bien.

Cependant 1 fois sur 5 ça dérape...

Lorsqu'il y a carence en iode ça dérape plutôt vers l'hyperthyroïdie (comme si la thyroïde ne parvenait pas à contrôler son avidité), alors que lorsque le régime alimentaire est riche en iode ça déraperait plutôt vers l'hypothyroïdie.

Par exemple, sous Amiodarone il y a 5% d'hypothyroïdie et 10% d'hyperthyroïdie en Italie alors qu'aux USA c'est 22% d'hypothyroïdie pour 2% d'hyperthyroïdie. En Suisse c'est moitié-moitié (10% d'hypo et 10% d'hyper).

C'est pour cela qu'il faut contrôler la TSH au moins tous les 6 mois... lorsque quelqu'un est sous amiodarone.

L'hypothyroïdie est la plus fréquente, surtout chez les femmes et en présence d'anticorps anti TPO (comme si leur présence signalait une prédisposition à développer une thyroïdite d'Hashimoto plus tard).

L'hypothyroïdie peut être comprise comme la persistance de l'effet Wolff-Chaikoff (qui devrait ne durer qu'une semaine normalement) et qui débute dans ce cas 6-8 mois après le début du traitement et qui va perdurer.

Si on arrête l'amiodarone 60% vont récupérer une fonction thyroïdienne normale et 40% vont rester hypothyroïdiens (surtout si Ac antiTPO +).

L'hypothyroïdie au cours du traitement ne nécessite pas forcément l'arrêt de celui-ci.

En ce qui concerne l'hyperthyroïdie (qui survient surtout lors de carence iodée) elle n'est pas associée à la présence d'anticorps antiTSH par exemple, et elle ne va pas devenir une maladie de Basedow.

Caractéristiquement, son début est brutal et sévère, et elle peut survenir même plusieurs mois après l'arrêt du traitement. A l'hôpital ce sont les hyperthyroïdies les plus sévères rencontrées.

Il y a 2 types d'hyperthyroïdies sous amiodarone, la 1^{ère} (type 1) qui se voit lors de surcharge iodée chez des patients avec une thyroïde anormale (goitre multinodulaire, terrain d'autoimmunité p.ex.), la 2^e (type 2) qui se voit plutôt dans un contexte de thyroïdite induite par l'amiodarone avec un effet cytotoxique direct sur les cellules et relargage hormonal en périphérie lors de la mort cellulaire.

Dans le type 1 ce sont plutôt les antithyroïdiens de synthèse qui vont être utilisés (avec ou sans perchlorate de potassium :KClO₄).

Dans le type 2, les antithyroïdiens de synthèse ne servent pas à grand chose; le traitement comprendra plutôt beta bloquants avec ou sans corticostéroïdes.

Pas toujours simple de faire la différence entre les 2 types...

L'US montrera un thyroïde anormale et le Doppler une vascularisation augmentée dans le type 1...la scintigraphie devrait être non captante dans le type 2, faible dans le type 1...

Parfois il y a des formes mixtes.

Les antithyroïdiens de synthèse doivent être donnés (dans le type 1) à des doses plus élevées que d'habitude (on parle de 40-60mg/j de Neomercasazole ou de 600-800mg/j de Propylcil); on conseille aussi de fractionner les doses en 3-4prises par jour.

Les leucopénies sont fréquentes, mais les agranulocytoses sont rares (<1%). Il faut penser à faire une formule sanguine en urgence en cas de fièvre ou autre signe infectieux.

C'est la T4L qu'il faut suivre et non pas la TSH, (qui met beaucoup plus de temps à retrouver son équilibre).

Avec le perchlorate de potassium ($KClO_4$), on peut agir sur la captation de l'iode et on l'ajoute volontiers en début de traitement pendant les 6 premières semaines à des doses entre 200-500mg/j.

Là aussi faible risque d'agranulocytose (<0,5%) et encore moins d'aplasie (<0,1%).

En passant on nous dit que le perchlorate peut aussi être utilisé avant un CT injecté ou une coronarographie chez un patient hyperthyroïdien pour limiter les effets de la surcharge en iode.

Pour le type 2, même si 20% guérissent spontanément sans traitement, et même évoluent vers une hypothyroïdie, le traitement consiste en prednisone 30-50mg/j pendant 2-3 mois.

Dans le type 1 on recommande l'arrêt de l'amiodarone, dans le type 2 pas toujours... ça dépend...

En ce qui concerne les répercussions sur la morbi/mortalité cela n'est pas anodin...le risque d'arythmies fatales est multiplié par 3.

Donc on se rappellera qu'un patient sur 5 va faire un problème thyroïdien sous amiodarone.

Qu'il faut être attentif.

Que l'hypothyroïdie sera substituée et que le traitement pourra être poursuivi, mais que l'hyperthyroïdie est plus complexe. Le type 1 plutôt chez les personnes âgées nécessite l'arrêt du traitement et la mise sous antithyroïdiens de synthèse avec perchlorate de Potassium, le type 2, plutôt chez les jeunes, nécessite betabloquants et/ou prednisone avec possibilité dans certains cas de continuer le traitement d'amiodarone.

2) Le papier est sorti dans le BMJ d'avril 2011 (342:d 2238)

«Levothyroxine dose and risk of fracture in older adults»

C'est une étude canadienne qui cherche à faire le lien entre la dose de levothyroxine en substitution et le risque fracturaire.

On rappelle que 20% des personnes âgées sont substituées en thyroxine, bien que les besoins en thyroxine diminuent avec l'âge, et que 20% des personnes substituées sont surdosées et présentent donc une hyperthyroïdie iatrogène. Cette hyperthyroïdie, on le sait, augmente le turn over osseux, avec un excès de résorption par rapport à la formation.

C'est une étude cas/contrôles sur une cohorte de l'Ontario. Les patients ont entre 70 et 105 ans. Ils ont tous reçu une fois de la T4 entre 2002 et 2007.

L'outcome primaire c'est toute fracture ayant nécessité une admission hospitalière.

Pour chaque patient avec fracture il y a 5 «cas contrôle» matchés pour l'âge, le sexe et la durée du suivi dans l'étude.

Il y a environ 10% des patients qui vont présenter une fracture au cours de l'étude.

Parmi ceux-ci, 92% avaient un traitement de T4 en cours, 5% avaient arrêté leur traitement depuis moins de 6 mois, et 2,6% l'avaient arrêté depuis plus de 6 mois.

Si on compare avec les contrôles, le fait d'avoir un traitement en cours augmente de 1,88 le risque (OR=1,88) d'avoir une fracture, par rapport au fait d'avoir arrêté son traitement depuis plus de 6 mois.

Avec une dose de thyroxine de 100ug ou plus, le risque de fracture est triplé par rapport à une dose de moins de 50ug ou pas de traitement.

Les auteurs concluent que la prise de T4 augmente le risque fracturaire et que ce risque est directement proportionnel à la dose.

Notre endocrinologue est perplexe, et il trouve qu'il est bien dommage que ses confrères (endocrinologues) canadiens n'aient pas été conviés à cosigner le papier en question...

En effet, pas un mot sur l'indication à la substitution, ni sur la compliance, ni sur le BMI, ni sur la prise simultanée de Calcium/Vit D (dont on sait qu'elle diminue l'absorption de la thyroxine), ni sur la prise de tabac/alcool, ni sur l'anamnèse familiale de fractures.

Jamais on ne parle de la TSH dont on sait pourtant que son taux est inversement proportionnel à la survenue d'ostéopénie/porose et donc de fractures.

Ce que l'on retiendra c'est qu'une fois de plus le mieux est l'ennemi du bien et qu'il faut se garder de vouloir «aligner» les résultats de laboratoire et corriger systématiquement une modeste hypothyroïdie chez la personne âgée.

L'hypothyroïdie subclinique n'entraîne que peu de complications à cet âge-là et l'hyperthyroïdie iatrogène induite cause beaucoup plus de complications ...

Si on tient à substituer on ira doucement avec 1ug/kg/j et on visera une TSH entre 1 et 4...

Voilà donc 2 sujets retransmis en différé ...C'était un colloque trop utile et trop bien fait pour le laisser dans l'oubli...Merci